

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

IMAMURA, Masazumi
Kyobashi Nisshoku Building
8th Floor
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

23 July 2001 (23.07.01)

Applicant's or agent's file reference

A01404MA

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/JP00/06399

International filing date (day/month/year)

20 September 2000 (20.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

1) IMAMURA, Masazumi 2) SHIOZAWA, Hisao
3) KAMATA, Junji 4) AIHARA, Makoto
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

03-3271-1331

Facsimile No.

03-3271-1410

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

1) IMAMURA, Masazumi 2) SHIOZAWA, Hisao
3) KAMATA, Junji 4) AIHARA, Makoto
Kyobashi Nisshoku Building
8th Floor
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

03-3538-5680

Facsimile No.

03-3538-5686

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740 14 35

Authorized officer

Susumu Kubo

Telephone No.: (41-22) 229 82 29

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 29 March 2001 (29.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/06399	Applicant's or agent's file reference: A01404MA
International filing date: 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date: 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant: WATANABE, Mikio et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
27 October 2000 (27.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

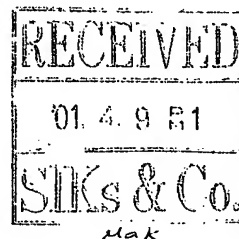
PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference A01404MA			
International application No. PCT/JP00/06399	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)	
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AG,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EE,EP,ES,
FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,
MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
29 March 2001 (29.03.01) under No. WO 01/21613

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

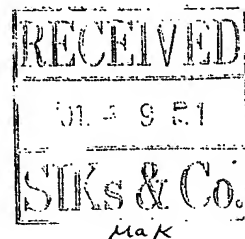
PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.01)		
Applicant's or agent's file reference A01404MA		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/06399	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	
Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW
 EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
 National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
 OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
 National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CR, CU, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB,
 GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
 MX, MZ, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

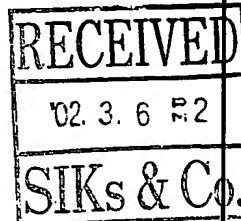
PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
 Kyobashi Nisshoku Building
 8th Floor
 8-7, Kyobashi 1-chome
 Chuo-ku
 Tokyo 104-0031
 JAPON



Date of mailing (day/month/year) 20 February 2002 (20.02.02)	
Applicant's or agent's file reference A01404MA	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/06399	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AT,CA,CH,CN,FI,KP,NO,NZ,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,PL,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colmbettes 1211 Genève 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Eliott PERETTI Telephone No. (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 18 October 2000 (18.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01404MA	International application No. PCT/JP00/06399

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al (for all designated States except US)
WATANABE, Mikio et al (for US)

International filing date : 20 September 2000 (20.09.00)

Priority date(s) claimed : 20 September 1999 (20.09.99)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 06 October 2000 (06.10.00)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE,

ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,

MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,

UZ, VN, YU, ZA, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

☒ time limits for entry into the national phase

☐ confirmation of precautionary designations

☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Susumu Kubo

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

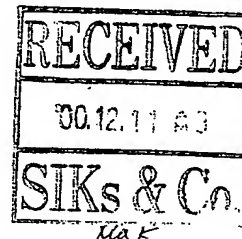
PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 21 November 2000 (21.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01404MA	
International application No. PCT/JP00/06399	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	
Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)	
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Sept 1999 (20.09.99)	11/265732	JP	15 Nove 2000 (15.11.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Magda BOUACHA

8

Telephone No. (41-22) 338.83.38

22119

1/5

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年09月20日（20.09.2000）水曜日 11時23分04秒

A01404MA

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP).
0-7	出願人又は代理人の書類記号	A01404MA
I	発明の名称	環状乳酸オリゴマーの製造方法
II	出願人	出願人である (applicant only)
II-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-2	右の指定国についての出願人である。	天藤製薬株式会社 AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. 620-0932 日本国 京都府 福知山市 笹尾町 9 9 5 995, Saso-cho Fukuchiyama-shi, Kyoto 620-0932 Japan
II-4ja	名称	
II-4en	Name	
II-5ja	あて名:	
II-5en	Address:	
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	0773-23-1825
II-9	ファクシミリ番号	0773-23-6759
III-1	その他の出願人又は発明者	出願人である (applicant only)
III-1-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	東海教育産業株式会社 TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD 259-1143 日本国 神奈川県 伊勢原市 下粕屋 1 6 4 164, Shimokasuya Isehara-shi, Kanagawa 259-1143 Japan
III-1-4ja	名称	
III-1-4en	Name	
III-1-5ja	あて名:	
III-1-5en	Address:	
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP



特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時23分04秒

A01404MA

III-2	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja	氏名(姓名)	渡邊 幹夫
III-2-4en	Name (LAST, First)	WATANABE, Mikio
III-2-5ja	あて名:	257-0002 日本国 神奈川県 秦野市 鶴巻南 5-8-2-208
III-2-5en	Address:	5-8-2-208, Tsurumakiminami Hadano-shi, Kanagawa 257-0002 Japan
III-2-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP
III-3	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja	氏名(姓名)	高野 二郎
III-3-4en	Name (LAST, First)	TAKANO, Jiro
III-3-5ja	あて名:	259-1322 日本国 神奈川県 秦野市 渋沢 1107-11
III-3-5en	Address:	1107-11, Shibusawa Hadano-shi, Kanagawa 259-1322 Japan
III-3-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP
III-4	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-4-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	
III-4-4ja	氏名(姓名)	石原 良美
III-4-4en	Name (LAST, First)	ISHIHARA, Yoshimi
III-4-5ja	あて名:	243-0035 日本国 神奈川県 厚木市 愛甲 891-4 グリーンウィンズII-202
III-4-5en	Address:	Gurin WindsII-202, 891-4, Aikou Atsugi-shi, Kanagawa 243-0035 Japan
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01404MA




原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時23分04秒

III-5	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-5-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-5-2	右の指定国についての出願人である。	
III-5-4ja	氏名(姓名)	村上 正裕
III-5-4en	Name (LAST, First)	MURAKAMI, Masahiro
III-5-5ja	あて名:	620-0055 日本国
III-5-5en	Address:	京都府 福知山市 篠尾新町3-100 エル・アルカサル703 Eru Arukasaru703,3-100,Sasaoshinmachi Fukuchiyama-shi, Kyoto 620-0055 Japan
III-5-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-5-7	住所(国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名	代理人 (agent)
IV-1-1ja	下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	
IV-1-1ja	氏名(姓名)	今村 正純
IV-1-1en	Name (LAST, First)	IMAMURA, Masazumi
IV-1-2ja	あて名:	104-0031 日本国
IV-1-2en	Address:	東京都 中央区 京橋1丁目5番5号 K R Fビル5階 5th Floor, KRF Bldg. 5-5, Kyobashi 1-chome Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3271-1331
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3271-1410
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	塩澤 寿夫; 釜田 淳爾; 藍原 誠
IV-2-1en	Name(s)	SHIOZAWA, Hisao; KAMATA, Junji; AIHARA, Makoto
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01404MA

原本（出願用） - 印刷日時 2000年09月20日（20.09.2000）水曜日 11時23分04秒

V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。		
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	先の出願日	1999年09月20日 (20.09.1999)	
VI-1-2	先の出願番号	特願平11-265732	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	5	-
VIII-2	明細書	10	-
VIII-3	請求の範囲	3	-
VIII-4	要約	1	a01404ma.txt
VIII-5	図面	4	-
VIII-7	合計	23	
VIII-8	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	特許する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込みを証明する書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名(姓名)	今村 正純	
IX-2	提出者の記名押印		
IX-2-1	氏名(姓名)	塩澤 寿夫	
IX-3	提出者の記名押印		
IX-3-1	氏名(姓名)	釜田 淳爾	

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年09月20日（20.09.2000）水曜日 11時23分04秒

A01404MA

IX-4	提出者の記名押印	
IX-4-1	氏名(姓名)	藍原 誠 

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類 の実際の受理の日	
10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類 を補完する書類又は図面であつ てその後期間内に提出されたも のの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づ く必要な補完の期間内の受理の 日	
10-5	出願人により特定された国際調 査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際 調査機関に調査用写しを送付し ていない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

A01404MA

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時23分04秒

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0	受理官庁記入欄		
0-1	国際出願番号.		
0-2	受理官庁の日付印		
0-4	様式-PCT/RO/101 (付属書)		
0-4-1	このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)	
0-9	出願人又は代理人の書類記号	A01404MA	
2	出願人	天藤製薬株式会社	
12	所定の手数料の計算	金額/係数	小計 (JPY)
12-1	送付手数料 T	⇒	18,000
12-2	調査手数料 S	⇒	72,000
12-3	国際手数料 基本手数料 (最初の30枚まで) b1	40,700	
12-4	30枚を超える用紙の枚数	0	
12-5	用紙1枚の手数料 (X)	940	
12-6	合計の手数料 b2	0	
12-7	b1 + b2 = B	40,700	
12-8	指定手数料 国際出願に含まれる指定国 数	87	
12-9	支払うべき指定手数料の数 (上限は8)	8	
12-10	1指定当たりの手数料 (X)	8,800	
12-11	合計の指定手数料 D	70,400	
12-12	PCT-EASYによる料金の 減額 R	-12,500	
12-13	国際手数料の合計 (B+D-R) I	⇒	98,600
12-14	優先権証明書請求手数料 優先権証明書を請求した数	1	
12-15	1 優先権証明書当たり (X) の手数料	1,400	
12-16	優先権証明書請求手数料 の合計 P	⇒	1,400
12-17	納付すべき手数料の合計 (T+S+I+P)	⇒	190,000
12-19	支払方法	送付手数料: 特許印紙 調査手数料: 特許印紙 国際手数料: 銀行口座への振込み 優先権証明書請求手数料: 特許印紙	

EASYによるチェック結果と出願人による言及

13-1-1	出願人による言及 氏名(名称)	9 6 2 1 弁理士 今村 正純
13-1-2	出願人による言及 氏名(名称)	9 2 6 3 弁理士 塩澤 寿夫
13-1-3	出願人による言及 氏名(名称)	9 5 8 4 弁理士 釜田 淳爾

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

A01404MA

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時23分04秒

13-1-4	出願人による言及 氏名(名称)	1 0 4 4 7 弁理士 藍原 誠
13-2-6	EASYによるチェック結果 内訳	Green? 要約書とともに提示する図の番号が示されていません。
13-2-9	EASYによるチェック結果 注釈	Green? 願書に表示しなければならない通常の項目はすべて他のPCT-EASYの機能で入力することができます。言及を用いた表示の有効性について確認してください。
13-2-10	EASYによるチェック結果 受理官庁/国際事務局記入欄	Green? この願書を作成したPCT-EASYは英語版ないし西欧言語版以外のWindows上で動作しています。ASCII文字以外の文字について、願書と電子データを注意して比較してください。

明細書

環状乳酸オリゴマーの製造方法

技術分野

本発明は、乳酸を原料とする環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーに関するものである。

背景技術

乳酸を減圧下で脱水縮合反応させることにより乳酸オリゴマーを製造する方法は知られている。この方法では、得られる乳酸オリゴマーには、鎖状オリゴマーと環状オリゴマーの両方が含まれる。

一方、環状オリゴマーを得るために、乳酸を脱水縮合反応させる際に、先ず、常圧下145℃で3時間加熱した後150mmHgに減圧して3時間加熱し、次いで3mmHgの圧力で185℃で1.5時間加熱する方法が知られている（特開平9-227383号公報）。

しかしながら、この方法の場合、環状オリゴマーの生成収率が未だ低く、その収率の向上の点で改良の余地を残していた。

発明の開示

本発明の目的は、環状乳酸オリゴマーを高収率で製造するための新規な方法を提供すること、並びに該方法で製造される環状乳酸オリゴマーを提供することである。

本発明者は、前記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような一定の圧力条件及び温度条件下において乳酸を脱水縮合反応させることにより、環状乳酸オリゴマーを高収率で製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

・(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

好ましくは、(i)の第1加熱工程は、乳酸を10～760 mmHgの圧力条件で150℃以下の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程であり、より好ましくは、(i)の第1加熱工程は、乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である。

好ましくは、(ii)の第2加熱工程は、第1加熱工程の反応生成物を145℃以上の温度に加熱し、降圧速度0.5～1 mmHg/分で100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において145℃以上の温度でさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程であり、より好ましくは、(ii)の第2加熱工程は、第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させる間にラクチドの留出を回避しながら副生水を留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である。

好ましくは、本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法はさらに、

(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマを生成させる第3加熱工程、を含む。

好ましくは、(iii)の第3加熱工程は、第2加熱工程の反応生成物を0.1～

5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱する工程である。

本発明の特に好ましい態様によれば、環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去する第1加熱工程；

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともにラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程；及び

(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を0.1～5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して鎖状乳酸オリゴマーを環化させ環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

本発明の好ましい実施態様では、実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造され、この場合好ましくは、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は80重量%以上である。

本発明の別の側面によれば、上記した本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供され、好ましくは、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマーが提供される。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1で得た反応生成物のMSスペクトルを示す。

図2は、実施例1で得た反応生成物のNMRの全体図を示す。

図3は、図2の部分拡大図を示す。

図4は、図2の部分拡大図を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法を詳細に説明する。

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法は、

(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む。

本発明で用いる原料乳酸には、D-乳酸、L-乳酸及びDL-乳酸の何れでもよく、これらを単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。

本発明における第1加熱工程は、乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する工程である。この第1加熱工程の反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドの留去を回避するように圧力及び温度を設定する。

反応圧力は常圧でも減圧でもよく、好ましくは減圧である。反応圧力は具体的には10～760mmHg、好ましくは300～500mmHg、より好ましくは350～400mmHgである。また、反応温度は圧力条件にもよるが、通常は100℃から150℃、好ましくは120～140℃の範囲内である。

第1加熱工程の反応時間は特に限定されないが、通常、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

第1加熱工程の反応により、3～23分子の乳酸の脱水縮合物を主成分とする

反応生成物が生成する。

本発明の方法では、前記第 1 加熱工程の終了後、第 2 加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第 1 加熱工程における反応温度よりも高められた温度、例えば、 145°C 以上、好ましくは $150^{\circ}\text{C}\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $150\sim 160^{\circ}\text{C}$ の温度に加熱するとともに、反応圧力を 100 mmHg 以下、好ましくは $10\sim 80\text{ mmHg}$ 、より好ましくは $15\sim 20\text{ mmHg}$ の圧力に降下させて、さらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第 1 加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドの留去を回避するような条件で実施する。

本発明者らの研究では、反応圧力を前記範囲（即ち、 100 mmHg 以下）の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるには、 5 mmHg/分 未満に維持することが必要であることが判明した。降圧速度は好ましくは 0.25 mmHg/分 以上 5 mmHg/分 未満であり、より好ましくは 0.25 mmHg/分 以上 4 mmHg/分 以下、さらに好ましくは 0.5 mmHg/分 以上 3 mmHg/分 以下、特に好ましくは 0.5 mmHg/分 以上 1 mmHg/分 以下の範囲である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、 5 mmHg/分 以上の降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が 100 mmHg 以下の圧力まで降下した後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の反応時間は、 $3\sim 12$ 時間、好ましくは $5\sim 6$ 時間である。

前記第 2 加熱工程での反応により、平均重合度が $3\sim 30$ 、好ましくは $3\sim 23$ の乳酸オリゴマーが得られる。第 2 加熱工程の反応生成物中の全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は通常、 70 重量%以上であり、例えば、 $70\sim 80$ 重量%程度である。

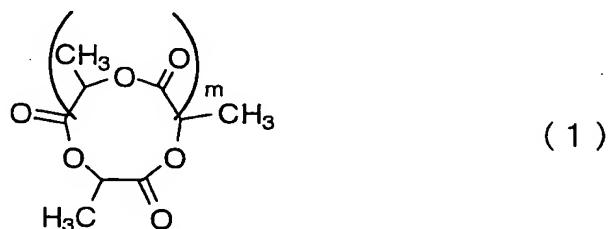
・本発明の好ましい実施態様では、前記の第2加熱工程の終了後に、第3加熱工程を実施する。第3加熱工程は、第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力下で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマーを生成させる工程である。

第3加熱工程の反応圧力は、好ましくは0.1～5 mmHg、より好ましくは0.25～5 mmHg、さらに好ましくは0.5～3 mmHg、特に好ましくは0.5～1 mmHgである。第3加熱工程の反応温度は好ましくは145～180℃であり、より好ましくは150～160℃である。

このような圧力及び温度条件下で反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23の環状乳酸オリゴマーが生成される。第3加熱工程の反応生成物中の全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は通常、90重量%以上であり、好ましくは99重量%以上である。

なお、本発明の方法で製造される環状乳酸オリゴマーは以下の化学構造を有することが予想される。



(式中、mは1～28の整数を示し、好ましくはmは1～19の整数を示す)

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーを選択的に製

造することができる。ここで言う「実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることがない」とは、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上、好ましくは90重量%以上、より好ましくは95重量%以上、特に好ましくは99重量%以上であることを意味する。

本発明は、上記した本発明による環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーにも関する。本発明の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物を製造することができる。ここで言う「実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物」とは、該混合物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上、好ましくは90重量%以上、より好ましくは95重量%以上、特に好ましくは99重量%以上であることを意味する。

本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤等として有用であり、また血糖低下作用を有するため糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。さらに、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬として使用することができ、また、グリコーゲン蓄積促進剤や体力増進剤としても有用である。また、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物などとして一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品等としても有用である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができることは当業者に自明であり、本発明の範囲は以下の実施例によって限定されるものではない。

実施例

実施例 1

(s) - (+) - 乳酸 10.0 g を内容積 100 ml のナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を 350 ~ 400 mmHg に調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で6時間反応を続ける(第1加熱工程)。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150 ~ 160℃に上昇させ、反応圧力を約6時間かけて400 mmHg から徐々に下げ、15 ~ 20 mmHg まで降下させた(降圧速度: 1 mmHg / 分)。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を15 ~ 20 mmHg に保ち、6時間反応を継続した(第2加熱工程)。

次に、圧力を30分かけて1 ~ 3 mmHg にまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた(第3加熱工程)。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3 ~ 21の環状オリゴマー 6.80 g (収率85%) が得られた。

実施例1で得た反応生成物のMSスペクトルを図1に示す。また、実施例1で得た反応生成物のNMRの全体図を図2に、図2の一部分の拡大図を図3及び図4に示す。

実施例 2

(s) - (+) - 乳酸 10.0 g を内容積 100 ml のナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を 760 mmHg に調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で10時間反応を続ける(第1加熱工程)。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

・次に、反応温度を150～160℃に上昇させ、反応圧力を約12時間かけて760mmHgから徐々に下げ、15～20mmHgまで降下させた（降圧速度：1mmHg／分）。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を15～20mmHgに保ち、6時間反応を継続した（第2加熱工程）。

次に、圧力を30分かけて1～3mmHgにまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた（第3加熱工程）。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3～21の環状オリゴマー6.80g（収率85%）が得られた。

実施例2で得た反応生成物のMSスペクトル及びNMRは実施例1で得た生成物のものと同様であった。

実施例3

（s）-（+）-乳酸10.0gを内容積100mlのナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を350～400mmHgに調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で6時間反応を続ける（第1加熱工程）。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150～160℃に上昇させ、反応圧力を約5.5時間かけて400mmHgから徐々に下げ、70mmHgまで降下させた（降圧速度：1mmHg／分）。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を70mmHgに保ち、10時間反応を継続した（第2加熱工程）。

次に、圧力を70分かけて1～3mmHgにまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた（第3加熱工程）。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3～21の環状オリゴマー6.80g（収率85%）が得られた。

・実施例 3 で得た反応生成物の MS スペクトル及び NMR は実施例 1 で得た生成物のものと同様であった。

比較例 1

実施例 1 において、第 2 加熱工程における降圧速度を 5 mmHg / 分にした以外は同様にして実験を行ったところ、その降圧操作に際して、ラクチドが副生水とともに留去し、その結果、環状オリゴマーの収率は 60 % に低下した。

産業上の利用の可能性

本発明によれば、乳酸から、触媒を用いることなく、平均重合度 3 ~ 30、好ましくは 3 ~ 21 の環状乳酸オリゴマーを高収率で製造することができる。また、本発明の製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者の QOL 改善剤、免疫活性化剤、糖尿病治療剤、抗肥満剤、グリコーゲン蓄積促進剤又は体力増進剤としても有用であり、また医薬品としてもみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、並びに飼料添加物などを含む各種の健康食品及び補助食品等としても有用である。

請求の範囲

1. 環状乳酸オリゴマーの製造方法において、
 - (i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び
 - (ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法。
2. (i) の第1加熱工程が、乳酸を10～760 mmHgの圧力条件で150℃以下の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。
3. (i) の第1加熱工程が、乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である、請求項1又は2に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。
4. (ii) の第2加熱工程が、第1加熱工程の反応生成物を145℃以上の温度に加熱し、降圧速度0.5～1 mmHg/分で100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において145℃以上の温度でさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である、請求項1から3の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。
5. (ii) の第2加熱工程が、第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させる間にラクチドの留出を回避しながら副生水を留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である、請求項1から4の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

6. さらに、

(iii)該第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力下で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

を含む、請求項1から5の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

7. (iii)の第3加熱工程が、第2加熱工程の反応生成物を0.1～5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱する工程である、請求項6に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

8. 環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去する第1加熱工程；

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともにラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程；及び

(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を0.1～5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して鎖状乳酸オリゴマーを環化させ環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

を含む、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

9. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造される、請求項1から8の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

10. 反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上である、請求項1から9の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

11. 請求項1から10の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマー。

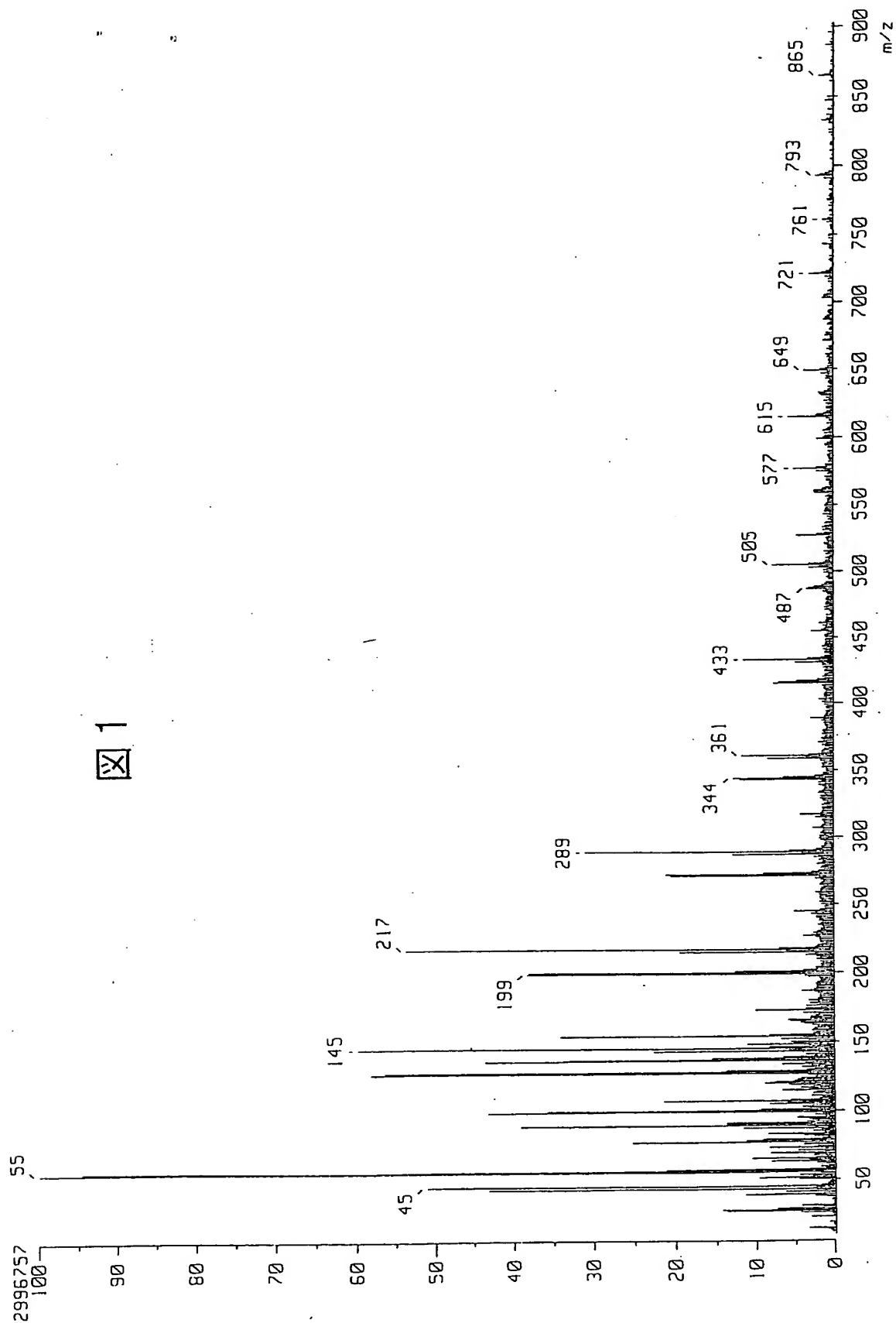
12. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない、請求項11に記載の環状乳酸オリゴマー。

要約書

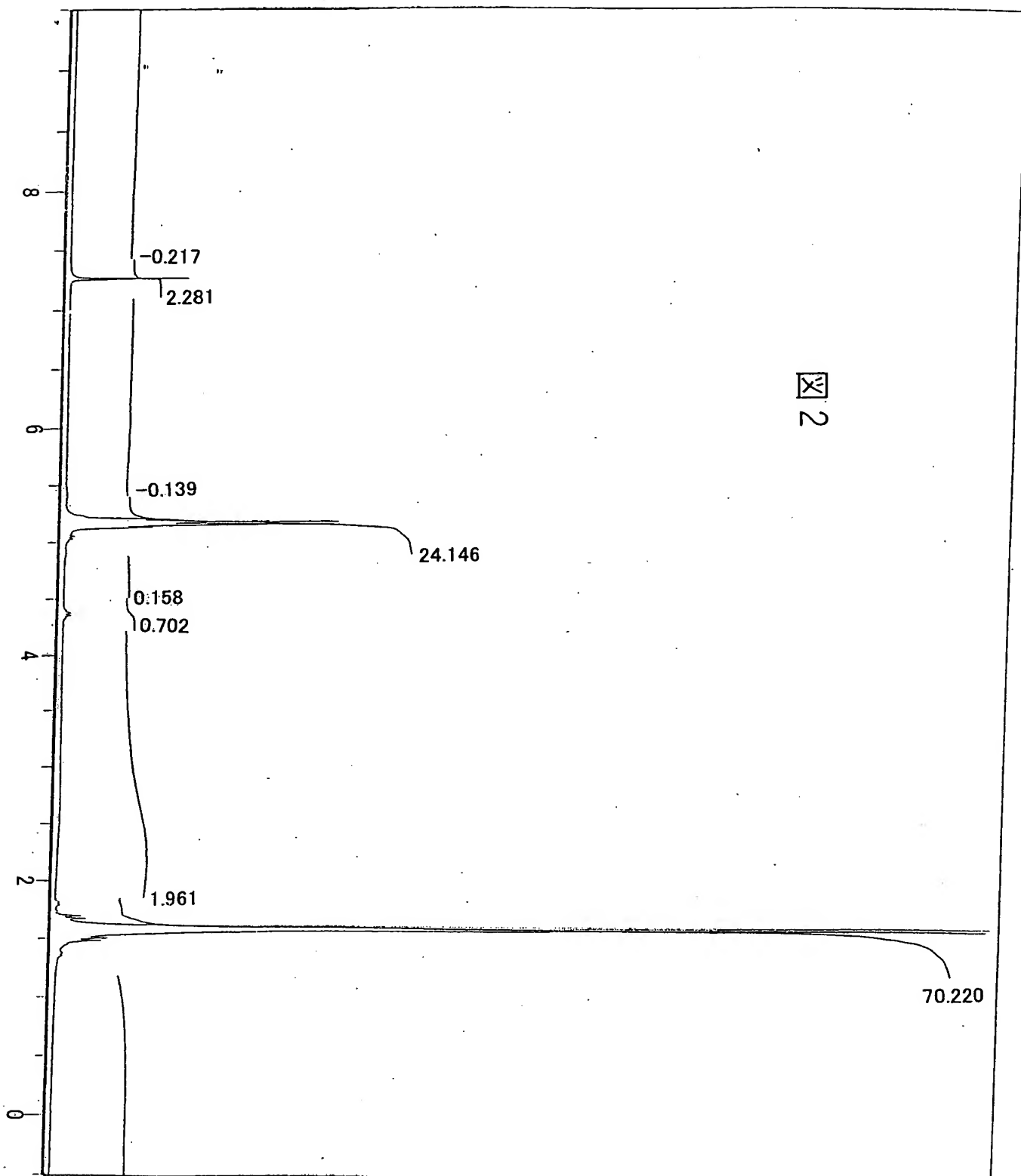
本発明の目的は、環状乳酸オリゴマーを高収率で製造するための新規な方法を提供すること、並びに該方法で製造される環状乳酸オリゴマーを提供することである。本発明によれば、環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

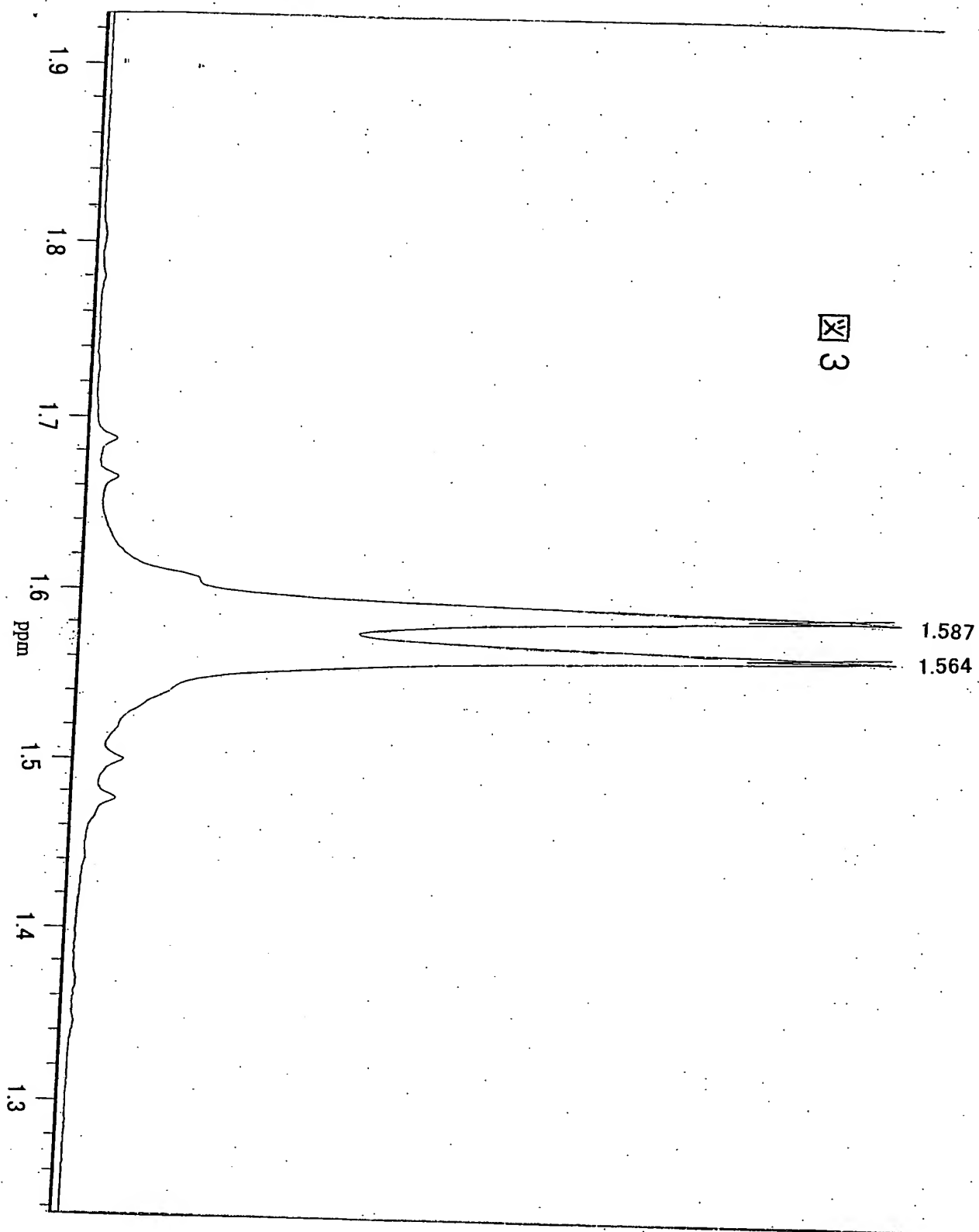
(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

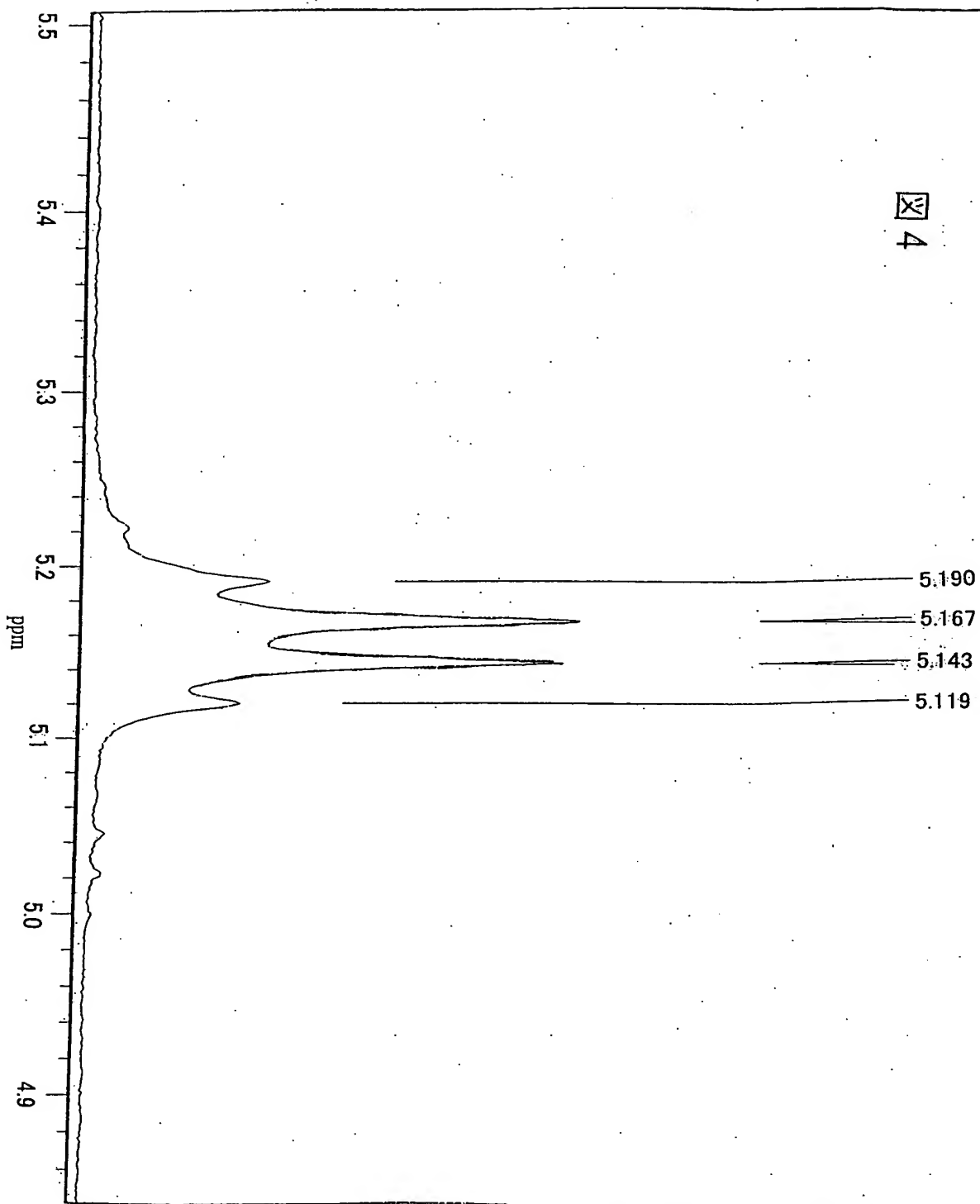
(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。



1







訂正版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21613 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 323/00 // 319/12, C07B 61/00, A61K 31/365, A61P 35/00, 3/10, 3/04, 37/04
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995 Kyoto (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06399
- (71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD) [JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).
- (22) 国際出願日: 2000年9月20日 (20.09.2000)
- (72) 発明者; および
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡邊幹夫 (WATANABE, Mikio) [JP/JP]; 〒257-0002 神奈川県秦野市鶴巻南5-8-2-208 Kanagawa (JP). 高野二郎 (TAKANO, Jiro) [JP/JP]; 〒259-1322 神奈川県秦野市渋沢1107-11 Kanagawa (JP). 石原良美 (ISHIHARA,
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/265732 1999年9月20日 (20.09.1999) JP

/続葉有/

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF CYCLIC LACTIC ACID OLIGOMERS

(54) 発明の名称: 環状乳酸オリゴマーの製造方法

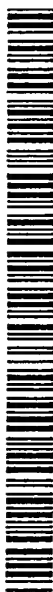
(57) Abstract: A process for the preparation of cyclic lactic acid oligomers, which comprises (i) the first heating step of condensing lactic acid through dehydration by heating under such conditions of pressure and temperature that by-product water can be distilled away while avoiding the distillation-off of lactide, and (ii) the second heating step of lowering the pressure of the resulting reaction system to 100mmHg or below at a temperature higher than that of the first step under such conditions of pressure and temperature that by-product water can be distilled away while avoiding the distillation-off of lactide, and further continuing the reaction under the resulting lowered pressure by heating to form a condensate of lactic acid; and cyclic lactic acid oligomers prepared by the process.

(57) 要約:

本発明によれば、(i)乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程;及び

(ii)該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。



WO 01/21613 A1



Yoshimi) [JP/JP]; 〒243-0035 神奈川県厚木市愛甲
891-4 グリーンウィンズ II-202 Kanagawa (JP). 村上
正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京
都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル703
Kyoto (JP).

AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.);
〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル
5階 Tokyo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(48) この訂正版の公開日: 2001 年7月5日

- (15) 訂正情報:
PCTガゼットセクションIIのNo.27/2001 (2001 年7月
5日)を参照

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

環状乳酸オリゴマーの製造方法

技術分野

本発明は、乳酸を原料とする環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーに関するものである。

背景技術

乳酸を減圧下で脱水縮合反応させることにより乳酸オリゴマーを製造する方法は知られている。この方法では、得られる乳酸オリゴマーには、鎖状オリゴマーと環状オリゴマーの両方が含まれる。

一方、環状オリゴマーを得るために、乳酸を脱水縮合反応させる際に、先ず、常圧下145℃で3時間加熱した後150mmHgに減圧して3時間加熱し、次いで3mmHgの圧力で185℃で1.5時間加熱する方法が知られている（特開平9-227383号公報）。

しかしながら、この方法の場合、環状オリゴマーの生成収率が未だ低く、その収率の向上の点で改良の余地を残していた。

発明の開示

本発明の目的は、環状乳酸オリゴマーを高収率で製造するための新規な方法を提供すること、並びに該方法で製造される環状乳酸オリゴマーを提供することである。

本発明者は、前記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような一定の圧力条件及び温度条件下において乳酸を脱水縮合反応させることにより、環状乳酸オリゴマーを高収率で製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

好ましくは、(i)の第1加熱工程は、乳酸を10～760 mmHgの圧力条件で150℃以下の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程であり、より好ましくは、(i)の第1加熱工程は、乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である。

好ましくは、(ii)の第2加熱工程は、第1加熱工程の反応生成物を145℃以上の温度に加熱し、降圧速度0.5～1 mmHg/分で100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において145℃以上の温度でさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程であり、より好ましくは、(ii)の第2加熱工程は、第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させる間にラクチドの留出を回避しながら副生水を留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である。

好ましくは、本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法はさらに、

(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマを生成させる第3加熱工程、を含む。

好ましくは、(iii)の第3加熱工程は、第2加熱工程の反応生成物を0.1～

5 mmHg の圧力条件で 150～160℃ で加熱する工程である。

本発明の特に好ましい態様によれば、環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を 350～400 mmHg の圧力条件で 120～140℃ の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去する第 1 加熱工程；

(ii) 該第 1 加熱工程の反応生成物を 150～160℃ の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度 0.5～1 mmHg/分で 15～20 mmHg まで降下させるとともにラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が 15～20 mmHg に降下後、同圧力条件及び反応温度 150～160℃ においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第 2 加熱工程；及び

(iii) 該第 2 加熱工程の反応生成物を 0.1～5 mmHg の圧力条件で 150～160℃ で加熱して鎖状乳酸オリゴマーを環化させ環状オリゴマーを生成させる第 3 加熱工程、

を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

本発明の好ましい実施態様では、実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造され、この場合好ましくは、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は 80 重量%以上である。

本発明の別の側面によれば、上記した本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供され、好ましくは、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマーが提供される。

図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 1 で得た反応生成物の MS スペクトルを示す。

図 2 は、実施例 1 で得た反応生成物の NMR の全体図を示す。

図 3 は、図 2 の部分拡大図を示す。

図 4 は、図 2 の部分拡大図を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法を詳細に説明する。

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法は、

(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む。

本発明で用いる原料乳酸には、D-乳酸、L-乳酸及びDL-乳酸の何れでもよく、これらを単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。

本発明における第1加熱工程は、乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する工程である。この第1加熱工程の反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドの留去を回避するように圧力及び温度を設定する。

反応圧力は常圧でも減圧でもよく、好ましくは減圧である。反応圧力は具体的には10～760 mmHg、好ましくは300～500 mmHg、より好ましくは350～400 mmHgである。また、反応温度は圧力条件にもよるが、通常は100℃から150℃、好ましくは120～140℃の範囲内である。

第1加熱工程の反応時間は特に限定されないが、通常、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

第1加熱工程の反応により、3～23分子の乳酸の脱水縮合物を主成分とする

・反応生成物が生成する。

本発明の方法では、前記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、例えば、145℃以上、好ましくは150℃～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を100mmHg以下、好ましくは10～80mmHg、より好ましくは15～20mmHgの圧力に降下させて、さらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドの留去を回避するような条件で実施する。

本発明者らの研究では、反応圧力を前記範囲（即ち、100mmHg以下）の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるには、5mmHg/分未満に維持することが必要であることが判明した。降圧速度は好ましくは0.25mmHg/分以上5mmHg/分未満であり、より好ましくは0.25mmHg/分以上4mmHg/分以下、さらに好ましくは0.5mmHg/分以上3mmHg/分以下、特に好ましくは0.5mmHg/分以上1mmHg/分以下の範囲である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、5mmHg/分以上の降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が100mmHg以下の圧力まで降下した後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の反応時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られる。第2加熱工程の反応生成物中の全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は通常、70重量%以上であり、例えば、70～80重量%程度である。

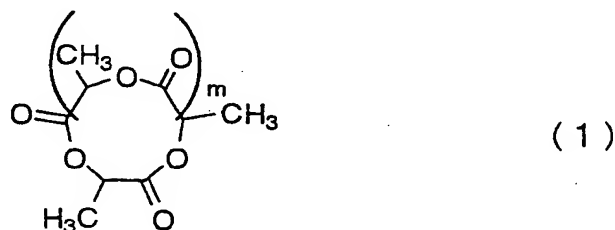
本発明の好ましい実施態様では、前記の第2加熱工程の終了後に、第3加熱工程を実施する。第3加熱工程は、第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマーを生成させる工程である。

第3加熱工程の反応圧力は、好ましくは0.1～5 mmHg、より好ましくは0.25～5 mmHg、さらに好ましくは0.5～3 mmHg、特に好ましくは0.5～1 mmHgである。第3加熱工程の反応温度は好ましくは145～180℃であり、より好ましくは150～160℃である。

このような圧力及び温度条件下で反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23の環状乳酸オリゴマーが生成される。第3加熱工程の反応生成物中の全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合は通常、90重量%以上であり、好ましくは99重量%以上である。

なお、本発明の方法で製造される環状乳酸オリゴマーは以下の化学構造を有することが予想される。



(式中、mは1～28の整数を示し、好ましくはmは1～19の整数を示す)

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーを選択的に製

造することができる。ここで言う「実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることがない」とは、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上、好ましくは90重量%以上、より好ましくは95重量%以上、特に好ましくは99重量%以上であることを意味する。

本発明は、上記した本発明による環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーにも関する。本発明の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物を製造することができる。ここで言う「実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物」とは、該混合物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上、好ましくは90重量%以上、より好ましくは95重量%以上、特に好ましくは99重量%以上であることを意味する。

本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤等として有用であり、また血糖低下作用を有するため糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。さらに、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬として使用することができ、また、グリコーゲン蓄積促進剤や体力増進剤としても有用である。また、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物などと一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品等としても有用である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができることは当業者に自明であり、本発明の範囲は以下の実施例によって限定されるものではない。

実施例

実施例 1

(s) - (+) - 乳酸 10.0 g を内容積 100 ml のナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を 350 ~ 400 mmHg に調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で6時間反応を続ける（第1加熱工程）。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150 ~ 160℃に上昇させ、反応圧力を約6時間かけて400 mmHg から徐々に下げ、15 ~ 20 mmHg まで降下させた（降圧速度：1 mmHg / 分）。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を15 ~ 20 mmHg に保ち、6時間反応を継続した（第2加熱工程）。

次に、圧力を30分かけて1 ~ 3 mmHg にまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた（第3加熱工程）。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3 ~ 21の環状オリゴマー 6.80 g（収率85%）が得られた。

実施例1で得た反応生成物のMSスペクトルを図1に示す。また、実施例1で得た反応生成物のNMRの全体図を図2に、図2の一部分の拡大図を図3及び図4に示す。

実施例 2

(s) - (+) - 乳酸 10.0 g を内容積 100 ml のナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を 760 mmHg に調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で10時間反応を続ける（第1加熱工程）。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150～160℃に上昇させ、反応圧力を約12時間かけて760mmHgから徐々に下げ、15～20mmHgまで降下させた（降圧速度：1mmHg/分）。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を15～20mmHgに保ち、6時間反応を継続した（第2加熱工程）。

次に、圧力を30分かけて1～3mmHgにまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた（第3加熱工程）。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3～21の環状オリゴマー6.80g（収率85%）が得られた。

実施例2で得た反応生成物のMSスペクトル及びNMRは実施例1で得た生成物のものと同様であった。

実施例3

(s)-(+) - 乳酸10.0gを内容積100mlのナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を350～400mmHgに調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で6時間反応を続ける（第1加熱工程）。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150～160℃に上昇させ、反応圧力を約5.5時間かけて400mmHgから徐々に下げ、70mmHgまで降下させた（降圧速度：1mmHg/分）。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を70mmHgに保ち、10時間反応を継続した（第2加熱工程）。

次に、圧力を70分かけて1～3mmHgにまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた（第3加熱工程）。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3～21の環状オリゴマー6.80g（収率85%）が得られた。

実施例 3 で得た反応生成物の MS スペクトル及び NMR は実施例 1 で得た生成物のものと同様であった。

比較例 1

実施例 1 において、第 2 加熱工程における降圧速度を 5 mmHg / 分にした以外は同様にして実験を行ったところ、その降圧操作に際して、ラクチドが副生水とともに留去し、その結果、環状オリゴマーの収率は 60 % に低下した。

産業上の利用の可能性

本発明によれば、乳酸から、触媒を用いることなく、平均重合度 3 ~ 30、好ましくは 3 ~ 21 の環状乳酸オリゴマーを高収率で製造することができる。また、本発明の製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者の QOL 改善剤、免疫活性化剤、糖尿病治療剤、抗肥満剤、グリコーゲン蓄積促進剤又は体力増進剤としても有用であり、また医薬品としてもみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、並びに飼料添加物などを含む各種の健康食品及び補助食品等としても有用である。

請求の範囲

1. 環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程；及び

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法。

2. (i) の第1加熱工程が、乳酸を10～760 mmHgの圧力条件で150℃以下の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

3. (i) の第1加熱工程が、乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱して脱水縮合反応させる工程である、請求項1又は2に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

4. (ii) の第2加熱工程が、第1加熱工程の反応生成物を145℃以上の温度に加熱し、降圧速度0.5～1 mmHg/分で100 mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において145℃以上の温度でさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である、請求項1から3の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

5. (ii) の第2加熱工程が、第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させる間にラクチドの留出を回避しながら副生水を留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる工程である、請求項1から4の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

6. さらに、

(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を該第2加熱工程よりさらに低い圧力下で加熱することにより反応生成物中の鎖状乳酸オリゴマーを環化して環状乳酸オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

を含む、請求項1から5の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

7. (iii) の第3加熱工程が、第2加熱工程の反応生成物を0.1～5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱する工程である、請求項6に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

8. 環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去する第1加熱工程；

(ii) 該第1加熱工程の反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともにラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程；及び

(iii) 該第2加熱工程の反応生成物を0.1～5 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して鎖状乳酸オリゴマーを環化させ環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

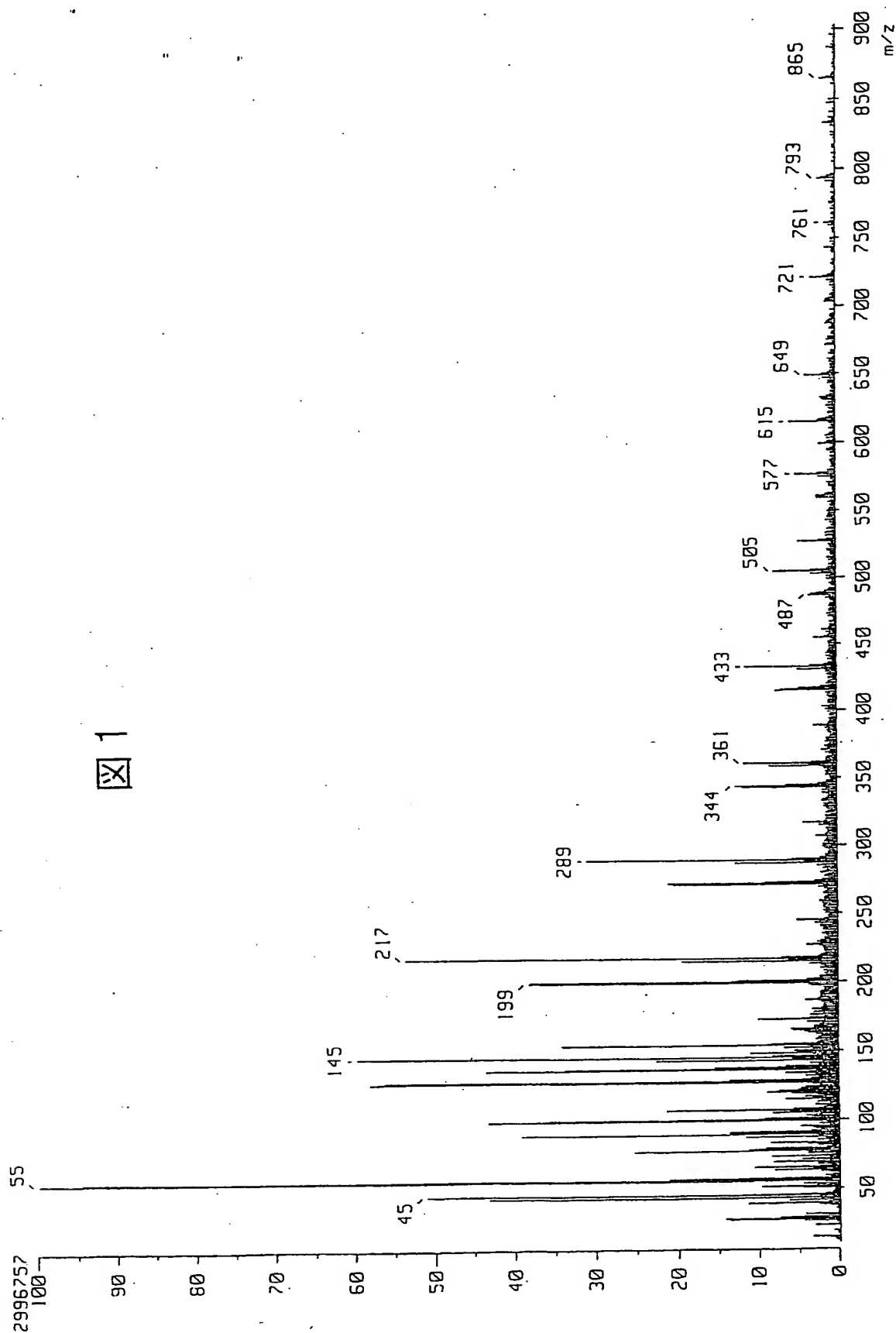
を含む、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

9. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーが生成されることなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造される、請求項1から8の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

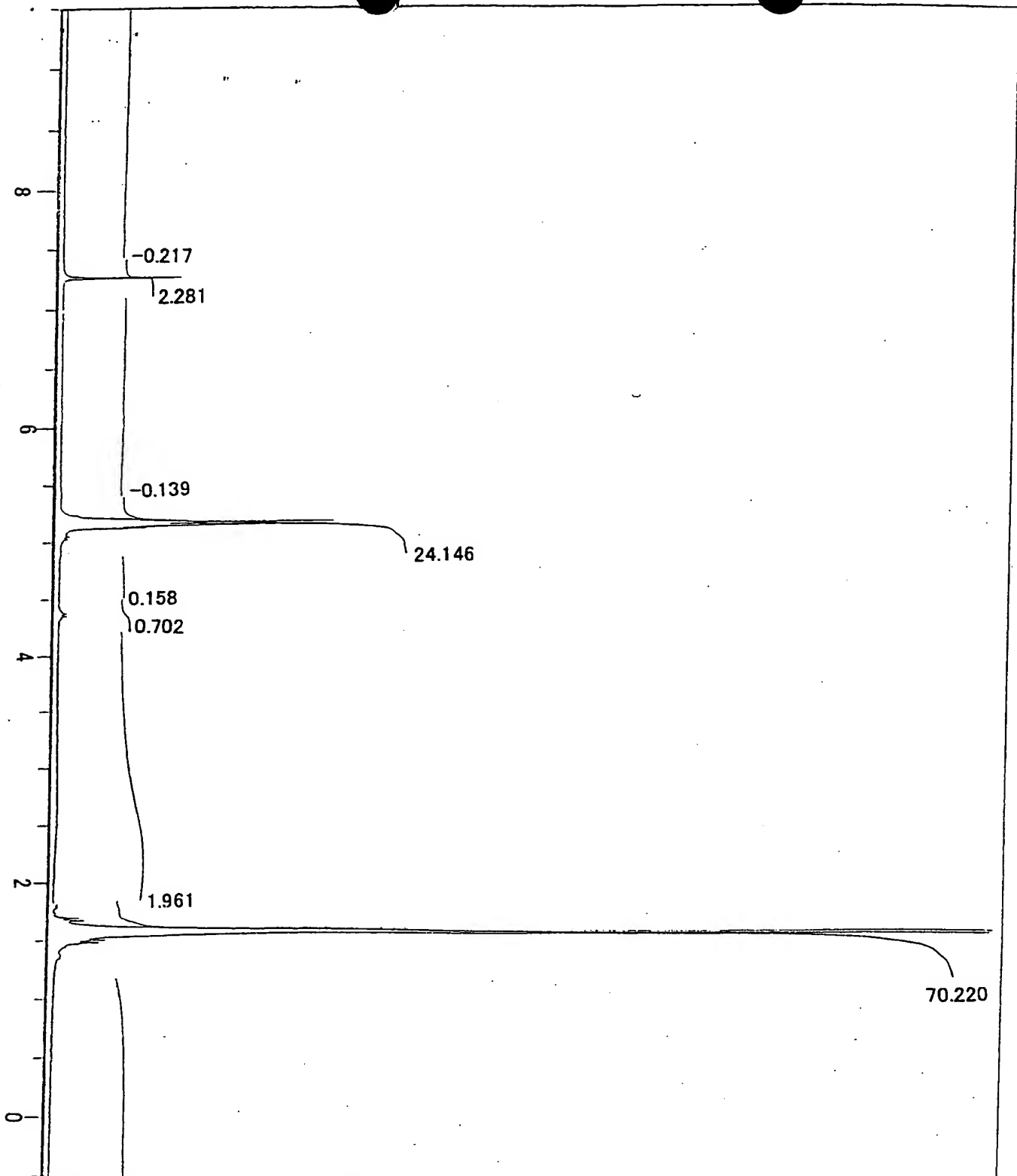
10. 反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する環状乳酸オリゴマーの割合が80重量%以上である、請求項1から9の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

11. 請求項1から10の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマー。

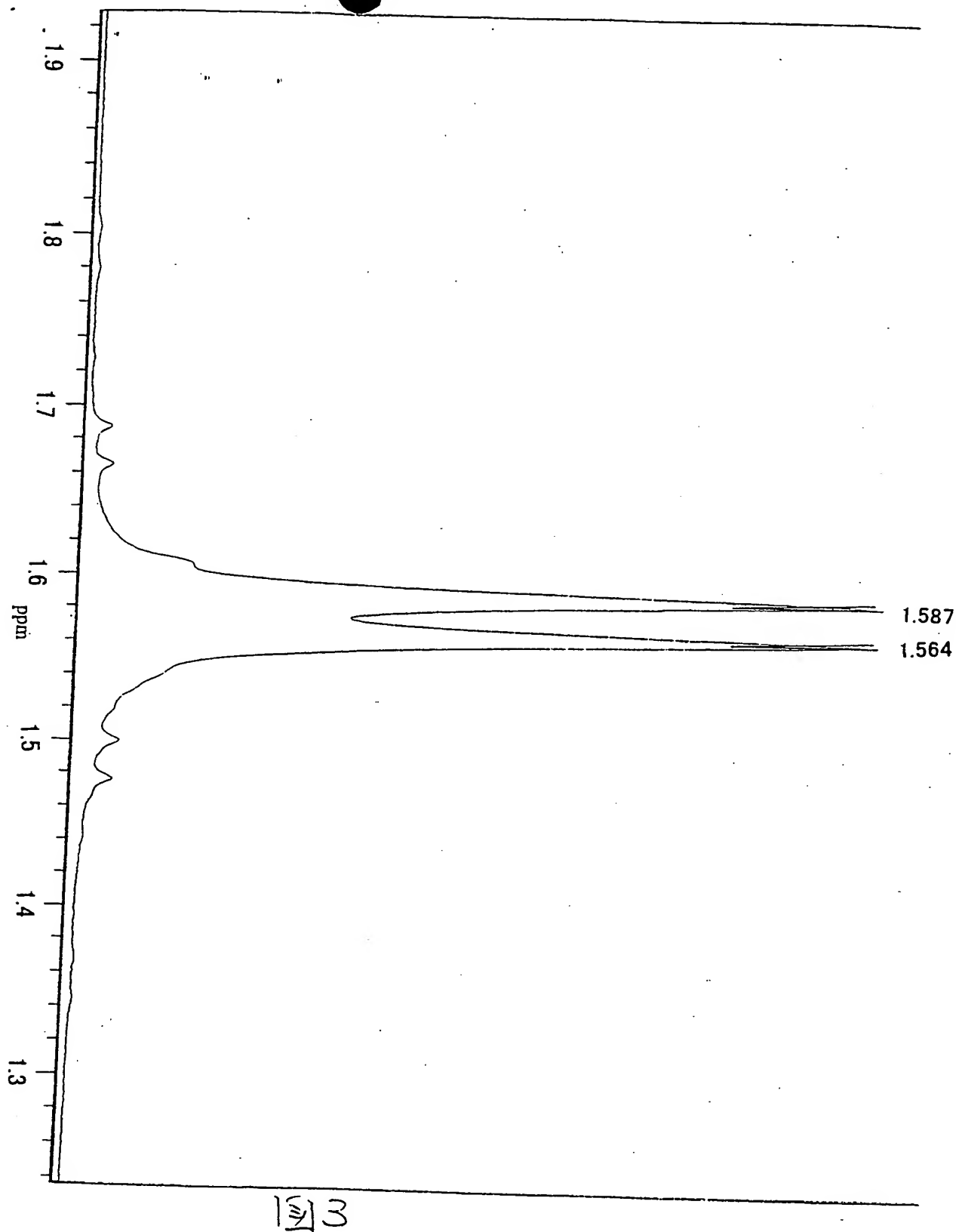
12. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない、請求項11に記載の環状乳酸オリゴマー。



1



122



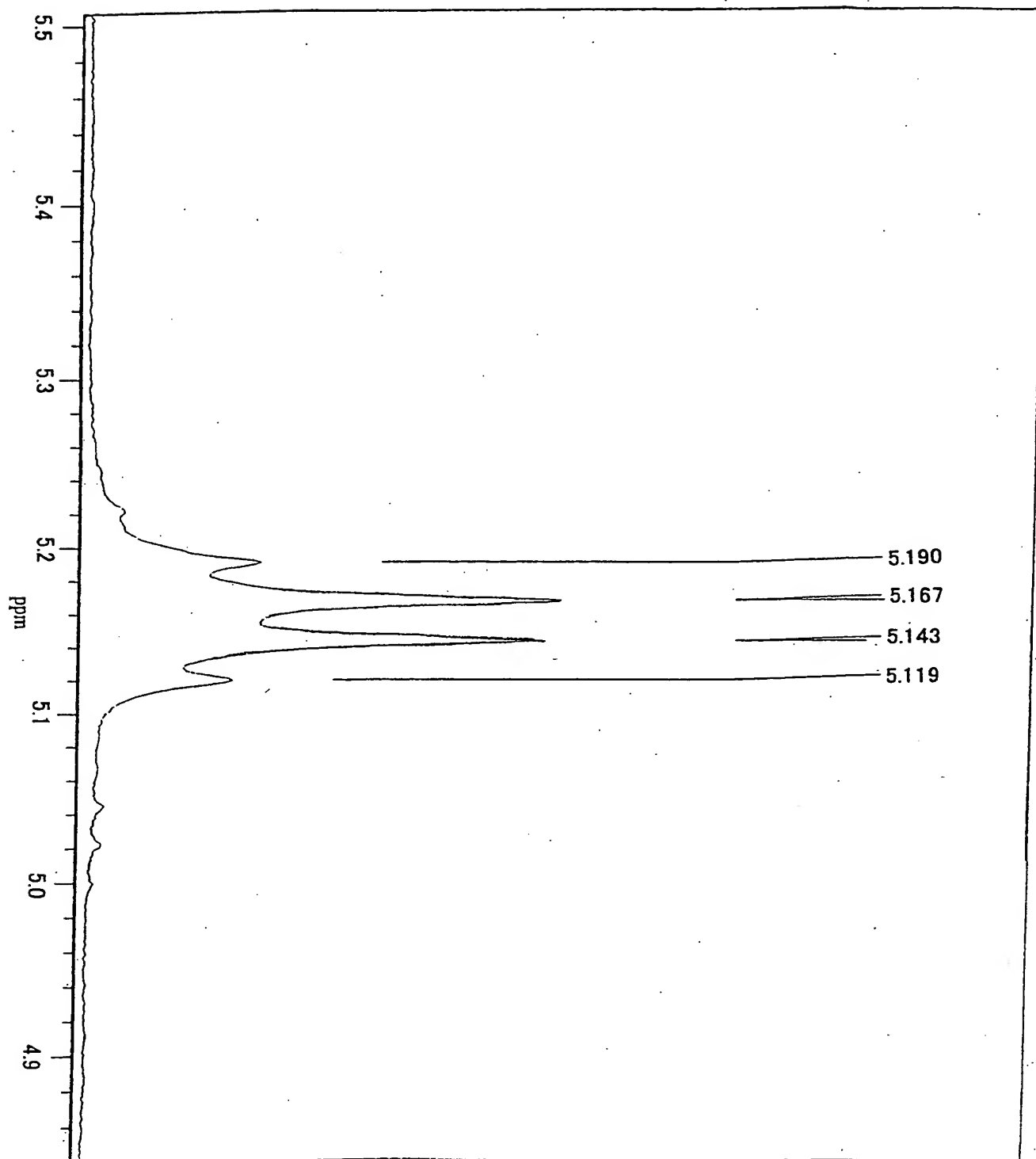


図 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D323/00, C07D319/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals), 01 November, 1994 (01.11.94), especially, Claim 4 (Family: none)	11-12
A	EP, 739889, A1 (Huels Aktiengesellschaft), 30 October, 1996 (30.10.96), Full text & DE, 19515888, A & JP, 8-301866, A & US, 5717111, A	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
19 December, 2000 (19.12.00)Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D323/00, C07D319/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals) 1. 11月. 1994 (01. 11. 94) 特に請求項 4 を参照 ファミリーなし	11-12
A	EP, 739889, A1 (Huels Aktiengesellschaft) 30. 10月. 1996 (30. 10. 96) 文献全体 &DE, 19515888, A &JP, 8-301866, A &US, 5717111, A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 12. 00

国際調査報告の発送日

26. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

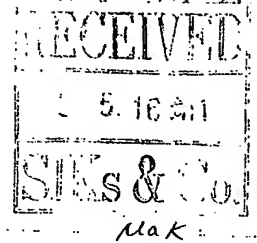
4P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）



出願人代理人 今村 正純 殿 あて名 〒 104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 特許事務所サイクス

PCT見解書

(法第13条)
[PCT規則66]

発送日
(日.月.年)

15.05.01

出願人又は代理人 の書類記号 A01404MA	応答期間 上記発送日から 2 月以内
国際出願番号 PCT/JPO0/06399	国際出願日 (日.月.年) 20.09.00
	優先日 (日.月.年) 20.09.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04	
出願人 (氏名又は名称) 天藤製薬株式会社	

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
 - ☒ 見解の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☒ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に応答することが求められる。
いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。
どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。
なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。
応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 20.01.02 である。

名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高岡 裕美 電話番号: 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9737
---	---	----------

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条(PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-10

有

請求の範囲

11-12

無

進歩性(IS)

請求の範囲

1-10

有

請求の範囲

11-12

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-12

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明

国際調査報告では以下の文献1-2が引用されている。

文献1: JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals)

文献2: EP, 739889, A1 (Huels Aktiengesellschaft)

この出願の請求の範囲1-10に係る環状乳酸オリゴマーの製造方法は、上記二文献の何れにも記載されておらず、かつ、それを導き出すような示唆も為されていないので、当業者にとっても自明でない。

しかしながら、請求の範囲11-12に係る発明である物質は、製法で特定されたものではあるが、物質自体は既に文献1の請求項4に開示されていることから、上記物質は文献1によって新規性及び進歩性が否定される。

VII. 国際出願の不備

この国際出願の形式又は内容について、次の不備を発見した。

この出願の明細書第1頁第12～13行に記載されている公報番号「特開平9-227383号公報」に関して、この出願の背景技術に該当するような技術の記載は上記公報に見当たらない。

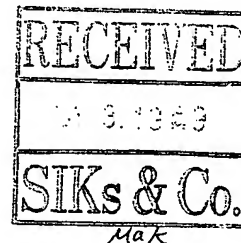
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 09 March 2001 (09.03.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01404MA	
International application No. PCT/JP00/06399	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD 164, Shimokasuya Isehara-shi, Kanagawa 259-1143 Japan (for all designated States except US)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD 164, Shimokasuya Isehara-shi, Kanagawa 259-1143 Japan (for JP)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Shinji IGARASHI
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)

[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 A01404MA	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06399	国際出願日 (日.月.年) 20.09.00	優先日 (日.月.年) 20.09.99
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04		
出願人 (氏名又は名称) 天藤製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☒ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.10.00	国際予備審査報告を作成した日 01.08.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4P 9737
	高岡 裕美 印	
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-10	有
	請求の範囲	11-12	無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-10	有
	請求の範囲	11-12	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-12	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査報告では以下の文献1-2が引用されている。

文献1: JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals)

文献2: EP, 739889, A1 (Huels Aktiengesellschaft)

この出願の請求の範囲1-10に係る環状乳酸オリゴマーの製造方法は、上記二文献の何れにも記載されておらず、かつ、それを導き出すような示唆も為されていないので、当業者にとっても自明でない。

しかしながら、請求の範囲11-12に係る発明である物質は、製法で特定されたものではあるが、物質自体は既に文献1の請求項4に開示されていることから、上記物質は文献1によって新規性及び進歩性が否定される。

VII. 国際出願の不備

この国際出願の形式又は内容について、次の不備を発見した。

この出願の明細書第1頁第12～13行に記載されている公報番号「特開平9-227383号公報」に関して、この出願の背景技術に該当するような技術の記載は上記公報に見当たらない。

97
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A01404MA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06399	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 323/00 // C07D 319/12, C07B 61/00, A61K 31/365, A61P 35/00, 3/10, 3/04, 37/04		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 October 2000 (27.10.00)	Date of completion of this report 01 August 2001 (01.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06399

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims	11-12	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims	11-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Documents 1 and 2 below were cited in the international search report.

Document 1: JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemical Co., Ltd.)

Document 2: EP, 739889, A1 (Huels AG)

The two documents above neither describe nor imply the process for the preparation of cyclic lactic acid oligomers set forth in Claims 1-10 of this application, and it is not obvious to persons skilled in the art.

However, although the substances set forth in the inventions of Claims 11 and 12 are specified in the preparation process, these substances have already been disclosed in Claim 4 of document 1, and therefore based on the description in document 1, the inventions set forth in these Claims do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06399

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Japanese patent JP 9-227383B listed in lines 12-13 of page 1 of the Specification of this application does not contain a description of the kind of technology that would serve as background technology for this application.

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 A01404MA	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPO0/06399	国際出願日 (日.月.年) 20.09.00	優先日 (日.月.年) 20.09.99	
出願人 (氏名又は名称) 天藤製薬株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

本発明によれば、(i)乳酸を加熱により脱水縮合する工程であって、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で脱水縮合する第1加熱工程;及び

(ii)該第1加熱工程の反応生成物を、第1加熱工程より高い温度において、ラクチドの留出を回避しつつ副生水を留出除去するような圧力及び温度条件下で圧力を10mmHg以下まで降下させ、該降下した圧力において加熱下においてさらに反応を継続して乳酸の脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

を含む環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 C07D323/00, C07D319/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals) 1. 11月. 1994 (01. 11. 94) 特に請求項 4 を参照 ファミリーなし	11-12
A	EP, 739889, A1 (Huels Aktiengesellschaft) 30. 10月. 1996 (30. 10. 96) 文献全体 &DE, 19515888, A &JP, 8-301866, A &US, 5717111, A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 12. 00

国際調査報告の発送日

26. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA / JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治



4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492